



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02822639.9

A61F 13/00 A61K 9/00

A61K 9/48 A61K 9/58

A61K 9/127

[43] 公开日 2005 年 2 月 23 日

[11] 公开号 CN 1585627A

[22] 申请日 2002.9.13 [21] 申请号 02822639.9

[30] 优先权

[32] 2001.9.14 [33] US [31] 60/322,160

[32] 2002.4.9 [33] US [31] 60/371,290

[86] 国际申请 PCT/US2002/029239 2002.9.13

[87] 国际公布 WO2003/024357 英 2003.3.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.14

[71] 申请人 弗朗西斯 J·马丁

地址 美国加利福尼亚州

共同申请人 安东尼 A·博伊阿斯基

[72] 发明人 弗朗西斯 J·马丁

安东尼 A·博伊阿斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

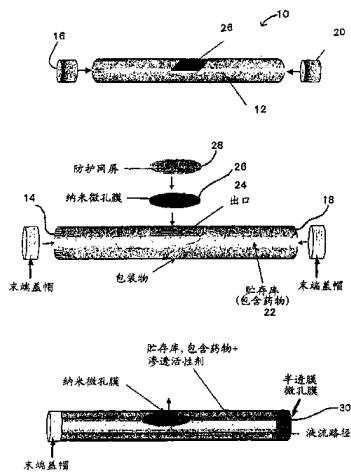
代理人 顾晋伟 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 6 页

[54] 发明名称 用于持续释放治疗剂的显微制作的纳米微孔装置

[57] 摘要

一种药物递送装置，包括用于植入体内的一种微囊，此微囊又进一步包括用于容纳物质如治疗剂的贮存库，至少一个出口，用于使其中的物质能够从贮存库中扩散出或者排出贮存库，以及一种在出口处或靠近出口处与微囊联通的纳米微孔膜，用于控制物质从出口扩散的速度。这种装置还任选地包括一个网屏，用于对纳米微孔膜提供结构稳定性，并保持纳米微孔膜孔道通畅。这种药物递送装置的一个实施方案包括装置内部的一个渗透引擎结构，用于形成通过装置的液流。



1. 一种药物递送装置，包括：

(a) 用于植入体内的微囊，其中该微囊又进一步包括：

(i) 用于包含物质的贮存库；

5 (ii) 至少一个出口，用于使所述的物质能够从贮存库中扩散出，或者排出贮存库；和

(b) 与该微囊联通的纳米微孔膜，用于控制物质从所述至少一个出口扩散的速度。

2. 权利要求 1 的药物递送装置，进一步包括一个网屏，用于对纳
10 米微孔膜提供结构支持，其中该网屏完全或部分地环绕微囊，或者被放置在膜的上面、膜的下面，或者既放在膜上面又放在膜下面。

3. 权利要求 1 的药物递送装置，其中该装置在体内限定的解剖隔室内，在病理学部位，或者以几个部位相结合皮下植入体内。

4. 权利要求 1 的药物递送装置，其中用一种多孔聚合物材料包涂
15 所述微囊，用于保护所述装置并提供生物相容性界面。

5. 权利要求 1 的药物递送装置，其中所述微囊是一种不可渗透的，不可变形的生物相容性微囊，并进一步包含有第一开口末端，第二开口末端，用于封闭第一开口末端的第一末端盖帽，以及用于封闭第二开口末端的第二末端盖帽。

20 6. 权利要求 5 的药物递送装置，其中所述末端盖帽呈尖形，以致当被塞入微囊的每一开口末端时使微囊的二端都呈子弹形。

7. 权利要求 1 的药物递送装置，其中该微囊的横切面基本上是圆筒形。

25 8. 权利要求 7 的药物递送装置，进一步包括一种半三角形抗旋转装置，附着于微囊的每一端，或者沿微囊的长度附着于任何部位，用于在植入该药物递送装置之后防止微囊左右转动。

9. 权利要求 1 的药物递送装置，其中该微囊的横切面基本上是椭圆形。

30 10. 权利要求 1 的药物递送装置，其中该微囊是由钛合金，外科级不锈钢或聚合物材料制成。

11. 权利要求 1 的药物递送装置，其中的物质是治疗剂的水溶液或悬液。

12. 权利要求 11 的药物递送装置，其中的治疗剂是生物活性大分子，包括肽类、蛋白质药物或多核酸。

13. 权利要求 12 的药物递送装置，其中的肽类或蛋白质药物是生长因子，激素，抗感染剂，细胞因子，免疫调节剂，抗肿瘤剂或激素拮抗剂。
5

14. 权利要求 13 的药物递送装置，其中的抗感染剂是 α -2b 干扰素。

15. 权利要求 13 的药物递送装置，其中的细胞因子是 β -干扰素。

16. 权利要求 11 的药物递送装置，其中的治疗剂是小分子量分子。

10 17. 权利要求 16 的药物递送装置，其中的小分子量分子是镇痛药物或抗精神病药剂。

18. 权利要求 1 的药物递送装置，其中的纳米微孔膜还包含显微制作的平行通道阵列，并且其中选择了通道的最小纵横尺寸，以提供所述物质的恒定释放速度。

15 19. 权利要求 18 的药物递送装置，其中所述平行通道阵列的最小纵横尺寸被选择为大约 1-5 倍于所述物质的分子大小。

20 20. 权利要求 1 的药物递送装置，其中的纳米微孔膜是由硅，聚合硅，组合硅材料，聚合物或共聚物显微制作而成。

21. 一种药物递送装置，包括：

20 (a) 用于植入体内的微囊，其中该微囊又进一步包括：
(i) 用于包含治疗剂的贮存库；
(ii) 至少一个出口，用于使所述的治疗剂能够从贮存库中扩散出，或者排出贮存库；以及

25 (b) 与该微囊联通的纳米微孔膜，用于控制物质从所述至少一个出口扩散的速度；以及

(c) 用于影响通过该装置液流的渗透引擎，该渗透引擎又进一步包括：

(i) 被合并成为所述微囊壁一部分的半透膜，和
(ii) 同所述治疗剂混合的渗透活性剂，其中所述渗透活性剂具有足够的分子量，以致被限制不能通过半透膜和纳米微孔膜，以及
30 (iii) 一个有效水流，通过半透膜进入贮存库，再通过纳

米微孔膜流出装置。

22. 权利要求 21 的药物递送装置，其中的渗透活性剂包括一种水混溶聚合物，所述聚合物具有足够大的分子量，以防止该活性剂通过半透膜或纳米微孔膜排出贮存库。

5 23. 权利要求 21 的药物递送装置，其中该聚合物的分子量是大约 5000 至几百万道尔顿。

24. 权利要求 22 的药物递送装置，其中该聚合物选自 Pluracol V-10, UCON 润滑剂系列, Pluronic 表面活性剂系列, 以及 Tetronic 表面活性剂系列。

10 25. 权利要求 24 的药物递送装置，其中所述聚合物用水水合，成为最多按重量 50/50 的混合物。

26. 权利要求 22 的药物递送装置，其中的治疗剂包括微粒化的干粉，被悬混在所述的聚合物中。

15 27. 一种以受控制的方式对体内递送治疗剂的方法，该方法包括如下步骤：

20 (a) 将治疗剂装入一个装置内，所述装置包括一种微囊，其中该微囊又包含：用于容纳治疗剂的贮存库；至少一个出口，用于使治疗剂从贮存库中扩散出，或者排出贮存库；以及同该微囊联通的纳米微孔膜，用于控制物质从至少一个出口扩散的速度，该纳米微孔膜又包含显微制作的平行通道阵列；

(b) 将此装置手术植入皮下，或者安置于身体的解剖隔室内。

28. 权利要求 27 的方法，还进一步包括在临植入之前通过使干燥形式的治疗剂水合，在贮存库内形成该治疗剂的水溶液或悬液的步骤。

25 29. 权利要求 27 的方法，还进一步包括在植入之后通过将来源于装置周围介质的生物液体导入装置中，在贮存库内形成该治疗剂的水溶液或悬液的步骤。

30. 权利要求 27 的方法，其中所述治疗剂的释放速度基本上是零级。

31. 权利要求 27 的方法，其中所述治疗剂的释放速度基本上与微囊内部该治疗剂的浓度无关。

32. 权利要求 27 的方法，其中在手术植入该装置之后几周至几个月的时间内，治疗剂的释放速度基本上是恒定的。

用于持续释放治疗剂的显微制作的纳米微孔装置

交叉参考的相关专利申请

5 此申请对 2001 年 9 月 14 日提交的，定名为“用于持续释放治疗剂的显微制作的纳米微孔装置”的美国临时专利申请 No. 60/322,160 和 2002 年 4 月 9 日提交的，定名为“用于持续释放治疗剂的显微制作的纳米微孔装置”的美国临时专利申请 No. 60/371,290 的权益要求专利保护，在此它们的公开内容似乎被完全重写而引入。

10

发明的技术领域

总的来说，本发明是关于设计将被植入体内的药物递送装置，具体地说是关于一种可植入的药物递送装置，此装置使用一种被制作成包括具有精确几何图形的通道阵列的纳米微孔膜，用于控制释放治疗剂进入体内。
15

发明背景

生物技术产业已创造了许多成功的生物药剂用于治疗慢性疾病状态，这些药物包括用于治疗与癌症化疗有关的慢性贫血症的 α -epoetin
20 (Procrit[®], EpoGen[®])，用于治疗与癌症化疗有关的嗜中性血细胞减少症的粒细胞集落刺激因子 (Neupogen[®])；用于治疗慢性肝炎的 α -干扰素 (Intron[®] A, Roferon[®] 和 Infergen[®])；以及用于治疗复发的多发性硬化症的 β -干扰素 (Avonex[®])。

尽管这些产品对病人提供了明显的好处，并且产生了几十亿美元的销售收入，但是，这些和大多数其它的生物药剂都具有二个主要的局限性：(i) 由于它们的大分子量 (例如>10,000 道尔顿) 和脆弱性，这些药物都不可以通过口服途径对病人给药，因此，注射是唯一的给药方法；(ii) 它们通常的短半衰期导致这些药物被迅速从体内清除，因此必须将它们频繁地对病人给药 (例如每日或每周 3 次)。
25

在医院环境，静脉内给药通常是给予生物药剂的安全和可靠的方法。在不必要住院或看医生的医疗状况下，病人常常自己给予生物药剂，通过皮下或肌肉内注射在整个治疗过程中一周注射几次。可是，
30

这种类型的治疗通常伴随有注射部位的疼痛，注射部位的反应，感染，以及与预定给药计划不一致。

持续释放植入物或药物沉积库，对于慢性疾病状态需要给予生物药剂的医疗要求提供了一种可能的解决方法。持续释放植入物有可能
5 消除对某些担心的屈从，因为它们使医生确信药物已被递送了，而使病人具有按照他们正常的日常活动到处走动的自由。当前，为了寻求对长期注射给药的药物持续释放的医疗需求，已形成了二种基本技术：设计可持续几星期发挥作用的可注射的易侵蚀性聚合物沉积库，以及能够递送有效力药物持续达一年的可植入装置。尽管在某些情况
10 下是有效的，但是基于现有技术的这些装置都具有重大的局限性。

采用聚合物沉积物的持续释放沉积库剂型通常都表现出起始性“爆发作用”，导致在植入后头几天释放出达到 90% 的微囊包裹的药物。在注射这种装置之后，血浆药物浓度迅速达到峰值，然后下降到接近恒定水平。在要求以较恒定的速度递送药物的情况下，沉积库的
15 这种特征使它们不适合用于在整个时间持续释放药物。

按现有技术的另一类可植入性装置使用一种半透膜，当渗透性药片吸收水分时会引起它们缓慢地膨胀。膨胀的药片推动活塞，迫使贮存库中的药物从小开口排出。这种装置能够在较长的时间内持续释放药物，但是由于装置的结构，与这种装置相容的许多药物将受到限制。
20 因此，只有高效药物如某些激素可以成功地使用按现有技术的这类装置。

因此，虽然当前的技术与传统的每日注射相比具有很大的优势，但是目前还需要有更具顺应性的可植入系统，能顺应药物本身的类型，大小，稳定性和溶解度特点，并根据用这种装置可实现的药物递
25 送模式，即避免“爆发”性作用，达到以更恒定的速度投放药物的目的。

发明概述

借助于本发明可克服现有技术中的这些和另一些局限性，本发明
30 提供了一种药物递送装置，它包括用于植入体内的一种微囊。这种微囊使以其包裹在装置内的药物或其它物质与该装置的外部环境有效隔离开。这种微囊还进一步包括用于容纳物质如治疗剂的贮存库，至少

一个出口，用于使其中的物质能够从贮存库中扩散出或者排出，以及一种在出口处或靠近出口处与微囊联通的纳米微孔膜，用于控制物质从出口扩散的速度。这种装置还包括一个网屏，用于对纳米微孔膜提供结构支持，并保持纳米微孔膜的孔道通畅。

5 这种微囊包含有由平行通道阵列组成的纳米微孔膜，通常是以 4-100 nm 范围的精确尺寸将贮存库内部与外部介质分隔开。通过精确地制作此膜的微细孔道，使之适合于药物的分子尺寸，这种纳米微孔膜可用于在分子水平控制治疗剂从贮存库扩散的动力学。据推测，其扩散速度与通道的几何图形有关，这些通道至少在一维空间机械地约束
10 药物溶质分子的随机分子运动。因此，使扩散速度减缓，并且作为孔道大小的函数被控制在接近恒定的水平，而且较少地取决于浓度梯度。这种装置在植入后很长的一段时间内（几周至几个月，或者甚至几年）能够以零级动力学释放治疗剂。借助于本发明还可能随时间控制对病人投放药物的剂量。

15 这种药物递送装置的一个实施方案包括一种渗透引擎结构，用于形成进入和通过装置的液流。这种渗透引擎又进一步包括被合并成为微囊壁一部分的半透膜，以及同治疗剂混合的渗透活性剂。这种渗透活性剂具有足够的分子量，以致被限制不能通过半透膜和纳米微孔膜，此渗透引擎还包括一个有效水流，从外部介质通过半透膜进入贮存库，再通过纳米微孔膜流出装置。
20

满足如下标准的治疗药物是配制在本发明植入装置内的良好候选药物：(i) 通常情况下被静脉内或皮下注射给药的药物；(ii) 需要在较长的一段时间内频繁给药的药物（例如每周 2-3 次，持续 2 周以上）；(iii) 涉及严重病情治疗的药物，在此不服从处方治疗规定将产生严重的后果；(iv) 使用的是充分有效的药物，以致用于一段治疗时间的累计给药量适合包装在一个小贮存库内；以及/或者(v) 使用的是具有足够稳定性的药物，在治疗过程中对暴露于体温有耐受性。
25

对于本领域的普通技术人员，在阅读和理解了如下对优选实施方案的详细论述之后，将明了本发明的更进一步的优越性。
30

附图简述

被并入并且构成本说明书一部分的附图和图表将图示地说明本发明的优选实施方案，并且随同上面给出的简述和下面给出的优选实施方案详述以及实施例，将对本发明的原理进行解释。

图 1 图解描述显微制作本发明纳米微孔膜的基本步骤。

5 图 2 图示说明纳米微孔膜的基本结构特征，显示出顶视图和侧视图。

图 3a 图示说明本发明药物递送装置的一个实施方案，显示出一个微囊状结构，包括一段薄壁的钛合金管形材料，两端都用聚合物端帽封闭，以及一片纳米微孔膜，固定于此微囊状结构的被磨制的出口部分。
10

图 3b 图示说明本发明药物递送装置的另一实施方案，提供了这种装置的分解图，显示出它的组成部分。

图 3c 图示说明本发明药物递送装置的另一实施方案，它包含一个促进扩散的渗透引擎结构。此实施方案包括半透膜和渗透剂
15 (Osmagent)，它们组合在一起形成水流通道，来自外部介质的水通过装置的贮存库，从纳米微孔膜的通道阵列中排出（用虚线所指示的）。

图 4 是曲线图，显示葡萄糖通过具有 7-27 nm 孔隙宽度范围的纳米微孔膜扩散的相对速度。

20 图 5 以图线表示，作为葡萄糖初始浓度的函数，葡萄糖通过 7 nm, 13 nm 和 49 nm 孔径的纳米微孔膜扩散的速度。

图 6 是显示从类似于图 3a 中所示的二种装置中 $^{125}\text{-I}$ 标记的白蛋白累计释放的曲线图。该装置装配有 26 nm 和 13 nm 两种孔隙宽度的纳米微孔膜。虚线表示根据 Fick 氏扩散法则推测的扩散速度。
25

图 7 以曲线图显示在不同组大鼠中 $^{125}\text{-I}$ -白蛋白的血液浓度：皮下注射 $^{125}\text{-I}$ 标记白蛋白 125 μg 的大鼠（方块），或者用被设计为以 7 $\mu\text{g}/\text{日}$ （圆点）和 15 $\mu\text{g}/\text{日}$ （三角）的速度释放白蛋白的纳米微孔膜药物递送装置植入的大鼠。

图 8 显示在体外试验中，作为时间的函数， $^{125}\text{-I}$ 标记的溶菌酶通过具有 7 nm（菱形），13 nm（方块）和 49 nm（三角）孔隙宽度的纳米微孔膜的扩散。
30

图 9 以曲线图显示在不同组大鼠中，在处理后整个 50 天的时间内

¹²⁵-I 标记的溶菌酶的血液浓度：大鼠被皮下注射 80 μg 溶菌酶之后（虚线），或者被皮下植入纳米微孔膜装置之后，此装置被设计为释放 17 μg/ 日溶菌酶。

5 发明详述

I. 药物递送的植入装置

本发明为持续、恒定地释放强效药物设计了一种小的医疗植入物，用于治疗慢性疾病，一个例证性实施方案是它基本上呈圆筒形，直径约 4-8 mm（约 0.125-0.25 英寸），长度约 40-80 mm（约 1.5-3 英寸），优选地，该装置是以类似于其它医疗植入物的方法被植入；在给予局部麻醉之后，医生或其它医疗专业人员在病人上臂、前臂或腹部的皮肤上作一小切口（大约 5 mm）。使用无菌植入器械，医生将此装置插入病人的皮肤下面（即皮下植入），然后用绷带覆盖切口。在治疗过程结束之后，医生采用相同的程序取出植入物。

设计本发明的药物释放装置以模仿缓慢的输注过程，以接近恒定的速度缓慢地释放出囊中包裹的药物，致使在整个治疗过程中病人体内具有治疗浓度的药物。该装置的药物贮存库包含高浓度形式的药物，例如饱和溶液，干粉或浓缩的悬液，以便使需要容纳较长一段时间（例如几周-6 个月）所需的累计药量的装置体积减到最小。

如图 3a-c 中所示，本发明的一个例证性实施方案提供了一种药物递送装置 10，它包括用于植入手内的一种包装物或微囊 12。微囊 12 又进一步包括用于容纳物质如治疗剂的贮存库 22，和至少一个开口 24 用于使其中的物质能够从贮存库扩散出，或者排出贮存库，还包括一种纳米微孔膜 26，被附着于或安装在微囊 12 和出口 24 上，或者与它们相联通，用于控制物质从出口 24 扩散的速度。在此实施方案中，膜 26 作为贮存库与外部介质之间限制扩散的唯一通道而起作用。

该药物递送装置任选地还可以包括一个网屏 28，用于对纳米微孔膜提供结构稳定性而不影响治疗剂释放的速度。这种网屏一般由多孔的聚合物或其它材料制成，可以完全或部分地环绕微囊，或者可以被放置在膜的上面、膜的下面，或者既放在膜上面又放在膜下面。网屏 28 还可防止纳米微孔膜 26 的孔隙被弄脏/堵塞或网眼浸润。在一个实施方案中，用一种多孔聚合物材料包涂了整个微囊，以便保护此装置

并提供生物相容性界面。

在本发明药物递送装置微囊的一个例证性实施方案中，它是一种不可渗透的，不可变形的生物相容性微囊，并进一步包含有第一开口末端 14，第二开口末端 18，用于封闭第一开口末端 14 的第一聚合物末端盖帽 16，以及用于封闭第二开口末端 18 的第二聚合物末端盖帽 20。这二个开口末端用于对贮存库 22 填充治疗剂或其它物质。在一个实施方案，使其末端盖帽呈尖形，以适当被塞入微囊的每个开口末端时使微囊的二端都呈子弹形。微囊 12 的横切面可以是大致的圆筒形或大致的椭圆形。可以将一种半三角形抗旋转装置附着于微囊的每一端，或者沿微囊的长度附着于任何部位，用于在植入此药物递送装置之后防止微囊左右转动。微囊 12 可以由钛合金、外科级不锈钢或聚合物材料制成。

本发明的药物递送装置被设计在体内限定的解剖隔室内、在病理学部位、或者以几个部位相结合皮下植入体内。适合的部位包括腹腔，脑，胸腔，手术部位，病理部位，心包，关节之间的空间，眼，和/或蛛网膜下空间（CSF）。

在一个例证性实施方案中，微囊 12 一般是由几段标准薄壁不锈钢或钛合金管形材料制成，其中已磨制了一个平整的区域，用于作为纳米微孔膜 26 的支座。将纳米微孔膜 26 安置在装置的此区域上面，并用保护网屏 28 覆盖。在一个实施方案中，药物递送装置 10 的直径约为 4-10 mm，长度约为 45-100 mm，取决于管形材料的厚度，可以具有大约 250 μl 至几毫升的内部容积。

在另一实施方案中，在微囊壁的一个小区域内包含几个开口（小孔或缝隙），具有较大的尺寸以至不能限制最大的分子扩散。这些开口在微囊壁内作为不限制扩散的出口而发挥作用，并可保护装置 10 的内部成分。在此实施方案，纳米微孔膜 26 被安置接近或紧靠管状插入物壁中的开口，其外径与微囊的内径相似。将管状插入段插入微囊的内部空间，并将其纳米微孔膜阵列放置在开口的下面，给此插入管装配 O 形环，用于封闭微囊开口与纳米微孔膜表面之间的空隙。与上面详述的实施方案一样，纳米微孔膜 26 也是用作对自由通道的唯一限制，限制物质从微囊外部环境进入以治疗剂填充的贮存库。

如所述的，药物递送装置 10 被设计在贮存库 22 内包含有大量治

疗剂或其它物质。在例证性实施方案中，药物贮存库的容量是大约 500 μL 。治疗剂可以以多种形式存在，包括但不限于水溶液，水结晶悬液（液浆），微粒化悬液。这些溶液或悬液可在贮存库 22 内，在植入装置 10 之前通过水合干燥形式的治疗剂立即形成，或者在植入装置 10 之后，借助于从环绕该装置的介质中吸入生物液体，通过水合作用形成。

适合的治疗剂包括生物活性大分子如肽类、蛋白质药物或多核酸。适合的肽类或蛋白质生物药剂包括：激素，激素激动剂，激素拮抗剂，生长因子如 CSF，EPO，生长激素，细胞因子如内介素，免疫调节剂如 γ -干扰素和 β -干扰素，抗感染剂如 α -2b 干扰素，抗发炎剂，免疫抑制剂/抗排斥药物，抗体，抗关节炎药物，以及抗肿瘤药剂。适合的多核酸包括：DNA，RNA，质粒分子，反义 DNA 以及核酶。小分子量药物分子也适合于本发明。适合的小分子量药物包括但不限于镇痛药物或抗精神病药剂。

在例证性实施方案中，药物制剂是作为液体溶液填充进入装置 10 中，但是如果有必要，可使用更高度浓缩的形式，包括由不溶解的药物悬液构成的浆液，干粉或离心沉淀丸。对于某些不稳定的药物，例如某些蛋白质和肽类，可将这种药物与填充剂如乳糖共同配制，并作为液体被装填进入装置的贮存库。装填之后可将此药物/乳糖溶液原位冷冻干燥，为装置贮存库内的药物提供一种干燥的贮存形式。还可加入赋形剂，以便改善药物的装填过程，赋形剂包括例如聚合物，离子交换微珠，亲和性基质，环糊精和表面活性剂等，为了装填另外的药物，还可使用共溶剂如乙醇和 DMSO。

与治疗剂共同配制，包含在贮存库内的稳定剂，优选地包括易与水混合的溶剂，或者足够大分子量和/或形状的聚合物，因为它们不能够通过纳米微孔膜 26，将被保留在微囊的贮存库内。适合的稳定剂包括但不限于碳水化合物，葡聚糖，聚乙烯吡咯烷酮，阿拉伯胶，聚乙二醇，白蛋白，枝状聚合物，交联的聚合物基质，以及表面活性剂。

30 II. 纳米微孔膜

按现有技术的纳米微孔膜设计（被称为“Berkeley”设计）包括具有精确尺寸的 C 形环状或长方形通道阵列，按它们最小的纵横尺寸，

在 4-100 nm 的范围之内。具有 2 μm 固定区域，圆周大约 9 μm 的 C 形环状孔隙，对于通常 25 nm 孔径的膜构成了低孔隙率 (0.26%)。已报导的通过 Berkeley 设计产生的最小孔径是 18 nm。在原始的 Berkeley 设计中，是在 6 \times 8 mm 的长方形固体硅材模型中，在 1.4 \times 5 3.4 mm 的面积 (4.76 mm^2) 内产生了这种孔隙。美国专利 5,651,900, 5,770,076 和 5,849,486 公开了与本发明对应的显微制作技术，因此被整体引入作为参考。

本发明的一方面是基于意外的如下发现：可以制作这种膜来控制药物从植入装置中释放的速度。通过以选择的尺寸精确地制作其孔隙，此纳米微孔膜通过提供接近零级的释放动力学；可以被用于在分子水平控制扩散，所选择的尺寸范围可从与药物分子相似的大小至几倍于药物分子的大小（例如大约 1-5 倍的药物分子的 Stoke 直径）。零级是指当浓度梯度消失时扩散速度不改变。为了实现形成适当大小的孔隙，此纳米微孔膜包含显微制作的平行通道阵列，其中选择了通道的最小纵横尺寸，以便提供药物或其它物质的恒定释放速度。

应用 Berkeley 创始的基础显微制作技术创造了本发明的例证性实施方案。但是，如图 1 和图 2 所示，此例证性实施方案包括新颖的平行孔隙设计。此孔隙设计包括一系列 45 μm 长的，平行的长方形通道，它们被 10 μm 的固定区纵向分隔（图 2）。这些长方形通道的宽度一般被选择在 2-100 nm 范围内的固定值。使用在宽度方向 2 μm 的孔隙间隔，对于相同的 25 nm 孔径实现了 1% 的膜高孔隙率。借助于这种方法，已产生了降至 4 nm 的孔径。与 Berkeley 设计相比较，其模型布局也有改变。产生具有 6 \times 8 mm 整体尺寸的相似的大模型结构，但是其孔隙面积增加至 2 \times 3.5 mm (7 mm^2)。还产生了较小的膜模型。在此情况下，在 3 \times 4 mm 固体模型面积内膜面积是 1 \times 2 mm (2 mm^2)。

为了本发明的目的，使用来自 Cleveland, Ohio Case Western Reserve 大学 (CWRU) 的显微制作设备，生产了几批新结构的纳米微孔膜。此程序是使用光刻蚀法和防蚀层的沉积/选择性除去的组合加工。如在图 3 中，孔径本身由夹在二个硅结构组件之间防蚀层（二氧化硅）的沉积和选择性除去来决定。使用这种方法，如所希望的，制成了所选择的平行膜孔隙阵列，具有特定的孔径、密度和路径长度参数。

制作纳米尺寸（纳米宽度和 45 μm 长）通道的方法由三个基本步骤组成：(i) 通过在二个硅结构之间沉积一个纳米厚度的防蚀氧化物层，在一块硅薄片的顶面薄膜中进行表面显微加工纳米通道；(2) 通过刻蚀除去薄膜结构下面的硅薄片本体而形成膜，以及(3) 刻蚀此防蚀层，在此膜中形成纳米尺寸的孔隙。应用所述的技术，硅，聚合硅，组合硅材料，聚合物和共聚物都可用于制作这种纳米微孔膜。

第一主要加工步骤（见图 1）包括对硅基片在其整个表面光刻蚀或等离子体刻蚀连续的通道，以便限定整体孔隙形状 100。被刻蚀的通道一般为 2 μm 宽，间隔 2 μm ，并且这些通道的深度限定了膜厚度为 5 μm 。
10 在形成了通道之后下一个主要步骤包括，在包括通道表面在内的整个薄片表面形成一个防蚀热氧化物层 101。此氧化物层的厚度限定了在最后的膜中孔径的大小。对此步骤需要精确地控制，以便确保形成一致的已知孔径。热氧化作用以亚纳米分辨率横跨整个 4 英寸硅薄片对孔径（宽度）给予控制。在选定的通道区域刻蚀去掉热氧化物可形成固定区，这些固定区之间的距离限定了孔隙的高度（45 μm ）。

然后在整个通道上沉积一层聚合硅结构层 102，并使之成为平面，以便能够从此阵列 103 的前面进入此纳米微孔通道。在为了使 KOH 刻蚀停止的硼掺杂步骤之后，沉积了一个氮化硅保护层 105，并且在此层薄片的背部开了一些窗口 104。使用 KOH，通过这些刻蚀窗口将硅本体除去，直至此阵列的刻蚀终止层 106。这种本体刻蚀限定了膜的面积和染色形状。然后通过在浓 HF 中刻蚀除去氮化物保护层和防蚀氧化物层，暴露出其结构 107。

借助于这种方法形成的纳米微孔膜的主要结构成分被图示地显示在图 2 中。在除去防蚀氧化物层之后，在另一硅片 200 与聚合硅 202 结构层之间，形成了平行的长方形通道阵列 201。位于通道阵列之间的固定区 203 可提供机械强度。

制作了二批膜用于本发明。表 1 提供了所产生的许多膜模型的名单。在此表中，列出了批号，以及，产生具有给定孔径的大模型和小模型数目。在所有的情况下，其孔隙的深度都是 4.5 μm 。应注意到既产生了大尺寸的模型，又产生了小尺寸的模型，并且这些膜具有在 2-100 nm 范围内的多种不同的孔径。

表 1. 纳米微孔膜模型

批号	标定的孔径 nm	模型的数目	
		小的	大的
2	4	121	53
1	7	391	263
1	13	340	268
1	20	92	69
1	27	116	79
1	47	72	24
1	49	187	136

本发明纳米微孔膜的其它实施方案赋予了它如下的特征，据推测这些特征可改善和提高膜的坚固耐久性：(i)多方向的孔隙图案，而不是所有的孔隙都平行指向一个方向，这样做利于增加应力；(ii)减小了膜的面积；(iii)结合了比硅更强的膜材料如碳化硅；以及(iv)将六角形蜂巢支撑结构附加于膜的表面，这样可增加它的有效厚度，而不改变孔隙长度的膜厚度。

10 III. 渗透引擎

从本发明的药物递送装置释放治疗剂是基于被限制的扩散机制。也就是说，治疗剂从充满静止水相的纳米微孔膜通道扩散的速度，受通道宽度所限制。借助于提供相对于药物贮存库朝外部方向通过纳米微孔通道的液体有效运动或流动，有可能促进或“加速”通过这种通道的扩散作用。通过为此装置装配一个渗透引擎就可以提供这样一种液流。因此，在本发明的另一实施方案，是通过将一个渗透引擎并入上述的装置中来促进药物递送装置 10 的扩散释放机制。

参照图 3c，这种渗透引擎包括(i)被合并成为微囊壁一部分的半透膜 30，其中膜对于存在于微囊 12 外部环境的液体通过是可通透的，而对于贮存库 22 中治疗剂的通过是基本不可通透的，(ii)一种与治疗剂相混合的渗透活性剂，其中该渗透活性剂具有足够的分子量，以致被限制不能通过半透膜和纳米微孔膜；以及(iii)从外部环境通过半透膜 30 进入贮存库 22，再通过纳米微孔膜排出的有效水流。

渗透引擎由二个基本成分组成。第一个是被导入成为微囊容器壁一部分的半透膜。例如，可用由半渗透性材料如乙酸纤维素制成的塞子代替图 1 中描绘的一个（或二个）固体末端盖帽。这种膜允许液体从环绕装置 10 的介质或环境中进入，但是可阻止包含在贮存库 22 内的溶质释放。在美国专利 4,077,407 和 4,874,388 中可找到适合的半透膜材料和通透性改性添加剂的列表，并且可从 Eastman 化学公司 (Kingsport, TN) 得到。还可从 Polymer Extruded Prodnets (Newark NJ) 和 LAM Teehnologies (Berlin CT) 获得预制的乙酸纤维素和其它纤维素酯膜的薄片原料。

渗透泵的第二个成分是一种与治疗剂混合的渗透活性剂，或称为 Osmegent。渗透活性剂具有足够的分子量以致被限制不能通过半透膜和纳米微孔膜，因此基本上被保留在贮存库 22 内。为用于生物学不稳定的蛋白质治疗剂，该渗透活性剂优选地包括一种水混溶的液体聚合物，制成微粒状的干燥药物被混悬在其中。因此，该渗透活性剂可以是分子量 5000 至几百万道尔顿的直链或支化水混溶的聚合物，包括但不限于葡聚糖，麦芽糖糊精，白蛋白，淀粉，聚蔗糖，Ficoll，枝状聚合物，透明质酸，聚乙烯醇，聚乙烯氧化物-聚丙烯氧化物共聚物，聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮。该渗透活性剂还可以是按重量达到 50:50 混合的液体聚合物，包括但不限于：Pluracol V-10，UCON 润滑剂系列的一员，Pluronic 表面活性剂系列的一员，或者 Tetronic 表面活性剂系列的一员。

本发明计划在生理温度下，跨越几周至几个月的时间范围内释放微囊包裹的药物。在这种条件下，某些临床重要的生物活性蛋白质治疗剂可能在水溶液中不稳定。虽然可以将这种治疗剂配制成为含有或不含有上述稳定剂的水悬液或结晶悬液，但是对于生物学不稳定的蛋白质治疗剂，优选的渗透引擎结构是制成微粒状的干燥药物，被混悬于无水的，水混溶的液体聚合物渗透活性剂中。可借助于本领域已知的许多方法中的任何一种，如喷雾干燥，冷冻干燥和/或研磨，将用于此实施方案的药物制成微粒。将此微粒化的药物和渗透活性剂混合形成混悬液，被填充进入装置的贮存库。如果需要，例如为了改变粘度和/或使系统准备好进行基于扩散的操作，还可将此渗透活性剂与少量水混合（例如最多按重量 50:50）。

这种渗透活性剂在贮存库 22 中形成胶体渗透压，从外部介质吸引水分。微囊 12 是不可膨胀，因此使贮存库的容积保持恒定。在渗透活性剂的影响下通过半透膜 30 进入装置的水因此被迫通过纳米微孔通道排出。水流的速度可通过如下因素控制：(i) 半透膜的特征，包括所用材料，添加剂，固有的水通透性，表面面积和厚度，以及(ii) 渗透活性聚合物的特性，包括分子量、浓度和渗透压。在美国专利 4,077,407 中公开了计算在所选择的条件下通过半透膜的渗透速度的方法，此专利特此被整体引入作为参考。

在必须实现所要求的释放曲线（即零级）和/或所要求释放持续时间的情况下，通过这种渗透引擎形成的液流可被用于加速药物分子从药物递送装置流出。还设计以此液流通过防止弄脏或阻碍纳米微孔通道壁和末端开口来保持纳米微孔液体通道的开放。此液流还提供了一种缓慢地溶解治疗剂的方式，这些药剂已经以溶解的形式，部分溶解的形式或干燥形式被装填进入装置的贮存库内。

在优选的构型，被植入之后在聚合物渗透活性剂吸水特性的影响下，外部的液体通过半透膜 30 进入装置，并且当贮存库的容积保持恒定时通过纳米微孔膜排出。进入装置 10 的水缓慢地溶解微粒化药物颗粒被暴露的表面，少量药物作为溶质在液流中被带走。在任何给定的时间通过装置的水量都被限制了，因此这种蛋白质药物在整个时间是逐渐地进入溶液。因为其干燥颗粒缓慢地溶解，这样可保持这种微粒化蛋白质药物的稳定性。药物分子从装置中释放是建立在通过液相扩散的基础上，并且受如下因素控制：通过贮存库的水流，药物溶解进入水相的速度，以及选择适当的纳米微孔膜尺寸（如下面详述的）。组合这些特点可对释放动力学提供高度控制。

由作为本发明特点的渗透引擎所提供的液体渗透流入，也能够用于在体外或原位激活这种装置。例如，在制造过程中，可用干燥形式的蛋白质药物-渗透活性剂混合物装填药物递送装置 10，以便在分配和贮存过程中能保持蛋白质药物的生物活性。在使用时，可先将装置置于无菌水溶液如 PBS 或 DSW 中，持续一段足以使部分外部水性介质通过半透膜进入此装置的时间。进入贮存库的液体溶解或部分地溶解其中的蛋白质药物和渗透活性剂，并且以液体注入纳米微孔通道，因此提供了使被制约的扩散机制运转所需要的水通道。然后用无菌 PBS 或

D5W 洗涤此装置，并植入体内。类似地，可将装填有部分溶解的或干燥治疗剂-渗透活性剂混合物的装置植入身体腔室内如皮肤下。外部的液体介质将通过半透膜进入装置的贮存库，水合其中的药物-渗透活性剂混合物，并注入纳米微孔通道。当灌注发生时，预期药物流出会稍有
5 延迟。

总之，将施加于药物分子扩散作用的物理制约因素组合在一起，这种扩散作用是由纳米微孔膜的几何学图形提供的，加上由渗透作用驱动的通过装置的液流，提供了一种新颖的方法，用于为所选择的药物设计释放动力学过程，以便实现最佳的治疗效果。

10

IV. 实施例

控制药物通过纳米微孔膜 15 扩散的速度是本发明的一个重要方面。以前涉及纳米微孔膜的研究还没有意识到纳米微孔膜的几何图形与受制约的分子扩散现象之间的关系。而且，以前的研究还没有提出使受制约的扩散与上述渗透引擎相结合的好处。因此，本发明进行了扩散研究，以便评价纳米微孔膜对于小分子（葡萄糖），大分子（白蛋白），以及溶菌酶受制约的分子扩散的可应用性。在下面实施例中详述的这些研究，提供了纳米微孔膜能够在广泛的分子量范围内制约扩散速度的证据。

20

实施例 1：葡萄糖的扩散

根据上述方法用硅材料显微制作了具有通道宽度范围 7 nm 至 27 nm 的纳米微孔膜。如上所述，将这些膜安置在与纳米微孔膜配合的植入装置中，或者被安置在 COSART 扩散室中。这些扩散室由二个贮存库组成，带有被夹在中间的纳米微孔膜。通过使用合适尺寸的 O 形环封闭这种膜。底部的贮存库装配了进、出口，通过这些窗口缓冲液（如磷酸缓冲盐水 PBS）被缓慢地泵入（使用 HPLC 泵或注射器泵）。下部液流室还包含有一个用于混合的搅拌棒。对上部贮存库加入葡萄糖液，在预定的时间间隔收集从底部贮存库排出的液体组分，使用分步收集仪，或者通过从一个空试管到另一空试管机械地移动出口导管收集。30 使用标准的葡萄糖检测仪或者标准的葡萄糖氧化酶检测法测定组分中葡萄糖的浓度。

葡萄糖通过 7 nm, 13 nm, 20 nm 和 27 nm 四种不同通道宽度的

纳米微孔膜的累计扩散曲线显示于图 4。对于 13 nm, 20 nm 和 27 nm 的膜，它们的曲线形状表明通过膜的葡萄糖累计移动（流动）是非线性的，结果是随着跨膜的浓度梯度衰退，扩散速度与初始速度成比例地减缓。但是，葡萄糖通过 7 nm 膜扩散的速度是线性的或零级。这种 5 图形是出乎预料的，因为扩散梯度正随着时间衰退，并且因此预期扩散驱动力也将衰退。

作为初始葡萄糖浓度的函数，葡萄糖通过 7 nm, 13 nm 和 49 nm 通道宽度的纳米微孔膜的扩散速度（以 mg/日表示）被显示在图 5 中。对于 13 nm 和 49 nm 的膜，葡萄糖流动的速度随着浓度增加而增加。 10 但是在 7 nm 膜的情况下，在跨越很宽的葡萄糖初始浓度范围（即 165-660 mg/ml）都保持着 1.2 mg/日的流动速度。这些数据表明，葡萄糖通过具有大约 7 nm 及其以下宽度的纳米微孔膜的扩散基本上是零级，并且不受跨膜浓度梯度大小的影响。

实施例 2：白蛋白的扩散

15 为了这些实验，从 ICN Biochemical 购得放射性 (¹²⁵I) 标记的牛血清白蛋白 (BSA)，从 Sigma 化学公司购得未标记的 BSA，以及如上所述制作了显微制作的硅纳米微孔膜。

装配适合纳米微孔膜的植入物，并装填 ¹²⁵I BSA。装填之前通过热高压对植入物灭菌，或者通过浸泡在含有 0.2% (w/v) 叠氮钠的标准 20 磷酸缓冲盐水溶液 (PBS) 中化学灭菌。通过以 25 mg/ml 未标记的 BSA 贮备液稀释适量的 ¹²⁵I-标记的 BSA (从生产者对购得的每批产品报告的比活性确定) 形成植入物制剂，将溶液过滤除菌。最后的配制溶液包含 5 mg/ml 浓度的 BSA 和 60-65 μCi/300 μl 的 ¹²⁵I-标记 BSA 浓度，这是每个植入物通用的大致装载容量。

25 以 BSA 制剂无菌地装填此植入物之后，在 50 ml 无菌锥形试管内，通过浸入 25 mL PBS 中，再转入 25 ml 新鲜 PBS 中，浸洗每个植入物。通过以带有 27 号针头的 1 ml 注射器，在网格上驱动含 PBS 的液流，赶出膜表面上网格开口中陷入的残留气泡。每日一次取出 100 μl 等份量液体，持续 3-6 日或者直至达到预期的恒定扩散速度。将此等份量 30 液体转移至 5 ml 的聚丙烯血清试管内，在 Packard γ-计数仪上计数检测。

10-12 周龄的雄性 Sprague Dawley 大鼠用于治疗组，每组 3 只，

以异氟甲氧氟烷麻醉。对植入部位剃毛和消毒之后，在动物侧翼，距脊椎 1 cm，平行于脊椎作一个 1.5 cm 的切口，通过皮肤层的中间。通过对切口的前部和背部开启和闭合一对止血器，在皮肤下为植入物作成一个小口袋。以这种方式作成了切口“小口袋”，可确保植入物二端不会移动超过切口的部位，防止植入物末端可能通过切口被推出。在 2 次更换的 PBS 中洗涤植入物，并以 10 μl PBS 湿润植入物网格。为了湿润，在此小口袋内注入少量 (100 μl) PBS，并将植入物插入切口的小口袋内，放在切口部位下中部位置。然后缝合切口，使动物恢复。

为了使植入物膜定向朝下，并且处于相对于动物体液和皮肤的合适方向，使用了一个小塑料环。以适合的方向释放以确保植入物的扩散不被任何方式的机械堵塞所阻碍。

收集血液样品进行药物动力学分析。用异氟甲氧氟烷麻醉动物，加温尾部 2 分钟，从尾侧静脉采集血样品 0.2 ml。使血样品凝结 45 分钟，然后以 10000 G 离心 1 分钟，取出 50 μl 等份量在 Packard γ -计数仪上作 γ -计数测定。

显示在图 7 中的体内实验结果，代表在 3 个治疗组动物 ($n=3$) 的每只动物血管中测定的 BSA 总计算量 (以 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 表示)：皮下注射组，或被设计为递送 7 $\mu\text{g}/\text{日}$ 或 15 $\mu\text{g}/\text{日}$ 的纳米 GATE 装置组。对于植入物组，可见 BSA 从血流中清除的双时相模式。由在第 2-第 10 天之间采集的数据表示的第一时相，显示出快速降低的斜率，与 125 μg 皮下注射 (Sub Q) 获得的斜率非常相似。BSA 从血流中的这种快速初始清除，很可能是由于 BSA 从毛细血管床渗出进入间质液隔室，并最后进入淋巴系统。从外部给予的 BSA 在血液和间质隔室之间的平衡过程是众所周知的现象。

图 7 中显示的第二时相 BSA 血清浓度，由在第 10 天-第 50 天之间采集的数据表示。在此时相，BSA 从动物血流中被缓慢地清除。这些数据暗示已达到了生理平衡或稳定状态，表明 BSA 从纳米 GATE 植入物释放的速度与从血流中清除的速度达成了平衡。这种模式与通过皮下注射一次 125 μg 大剂量给予 BSA 的快速清除形成了鲜明的对比。

实施例 3：溶菌酶的扩散

溶菌酶是一种分子量在葡萄糖与白蛋白之间居中的酶 (MW 12000

道尔顿），被用于在体外或体内测定通过纳米微孔膜的扩散动力学。从 ICN Biochemicals 购得 (¹²⁵-I) 放射标记的溶菌酶。从 Sigma 化学公司购得未标记的溶菌酶，如上面对白蛋白所述，将放射标记的溶菌酶与未标记的溶菌酶混合，并装填进植入物中。在图 8 中以图线表示 3 种孔径的膜在体外试验中的释放速度。对于 13 nm 和 49 nm 孔径的膜，溶菌酶的释放速度是零级。在试验的时间范围内（5 天），溶菌酶通过 7 nm 孔径膜植入物的释放实际上是不可检测的。补充的体外释放试验揭示，像葡萄糖一样，对于 13 nm 或更小的孔径，溶菌酶通过纳米微孔膜的流动与初始浓度无关（数据未被显示）。

图 9 显示，在对 3 只大鼠的实验组给予一次 80 μg 大剂量皮下注射溶菌酶，或者植入被设计以 17 μg/日的速度释放溶菌酶的纳米微孔植入装置之后溶菌酶的血中浓度。皮下注射给予的溶菌酶，以明显小于几天的半衰期从动物血流中被迅速清除。相反，在植入组动物，溶菌酶的血液水平维持了几个月的时间。

15

V. 使用方法：

本发明对于按照如下的方法以受控制的方式对体内递送治疗剂是有用的。首先将治疗剂装入装置中，然后将此装置手术植入病人体内。如上面详述的，可在临植入之前通过使干燥形式的治疗剂水合，在贮存库 22 内形成该治疗剂的水溶液或悬液。也可以在植入之后，通过将来源于装置周围介质的生物液体导入装置中，在贮存库内形成治疗剂的水溶液或悬液。

当这种药物递送装置 10 在使用中，治疗剂的释放速度基本上是零级，通常与微囊内部治疗剂的浓度无关。在手术植入这种装置之后几周至几个月的时间内，治疗剂的释放速度基本上是恒定的。

尽管上面的描述包含了许多独到之处，但是不应该将这些看作是对本发明范围的限制，而相反是其优选实施方案的例证。本发明可能有许多其它的变异形式，在此不打算对本发明所有可能的等价形式或衍生分枝进行论述。

30

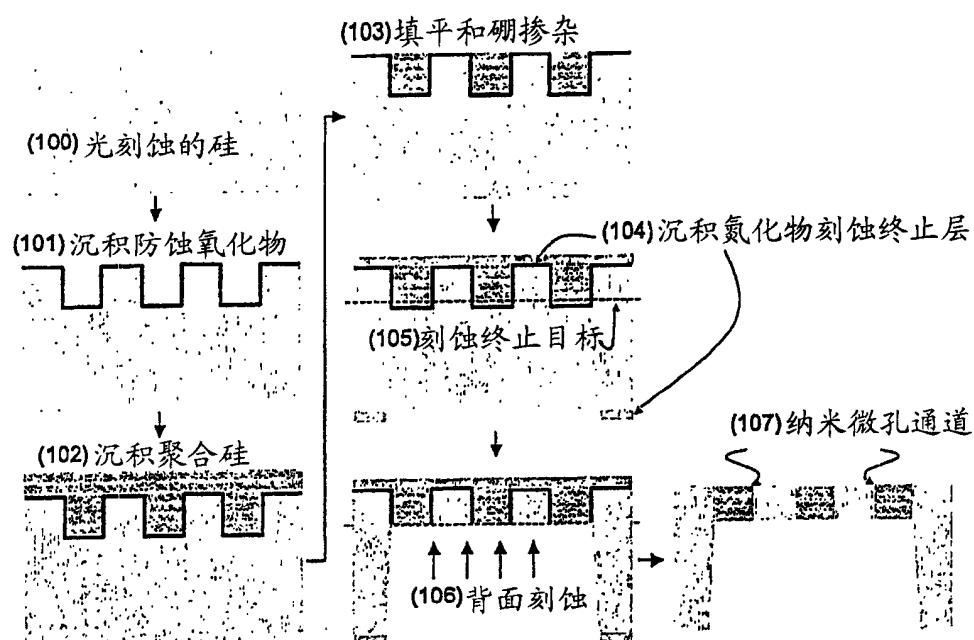


图 1

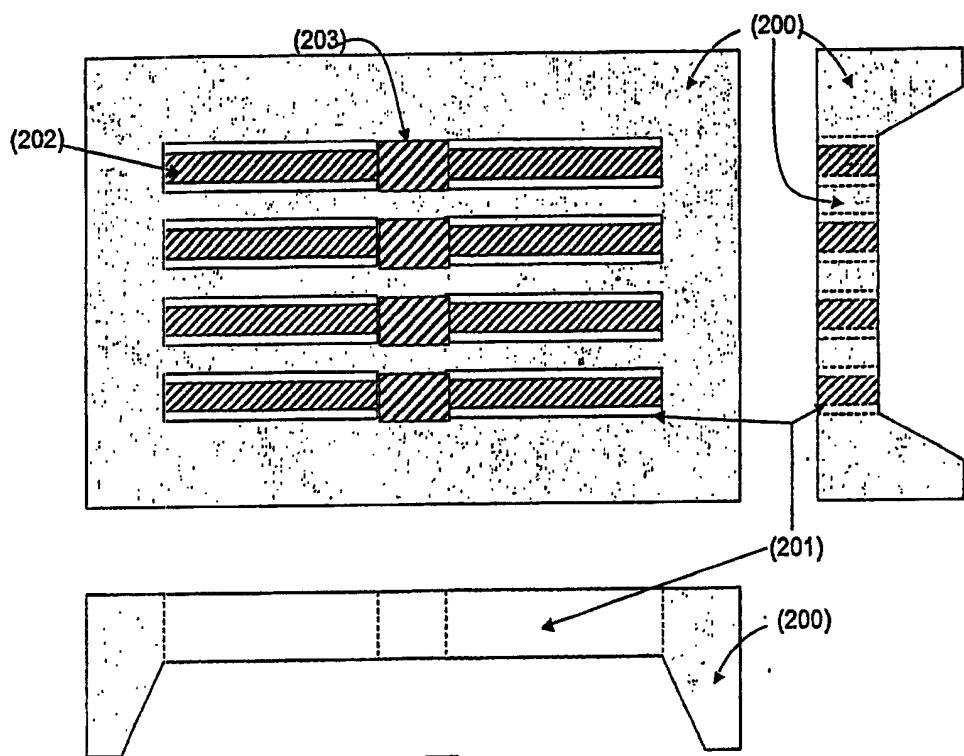
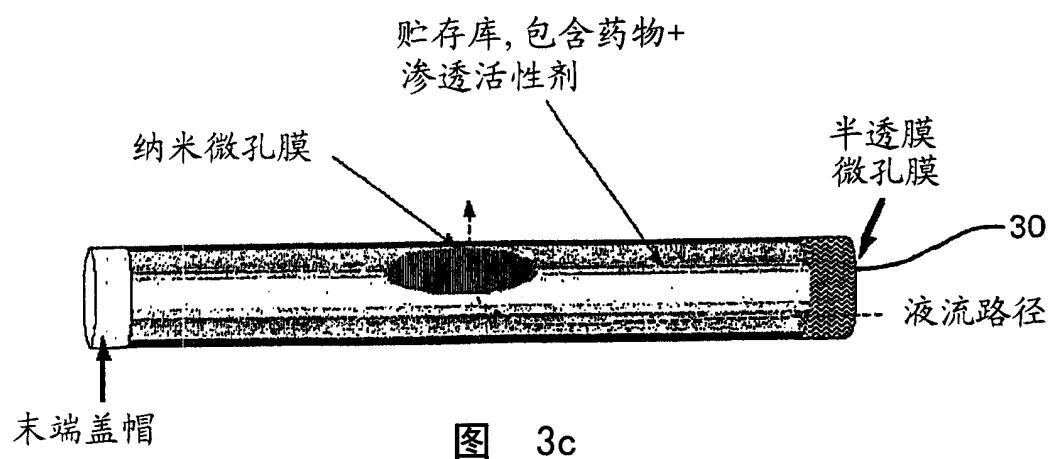
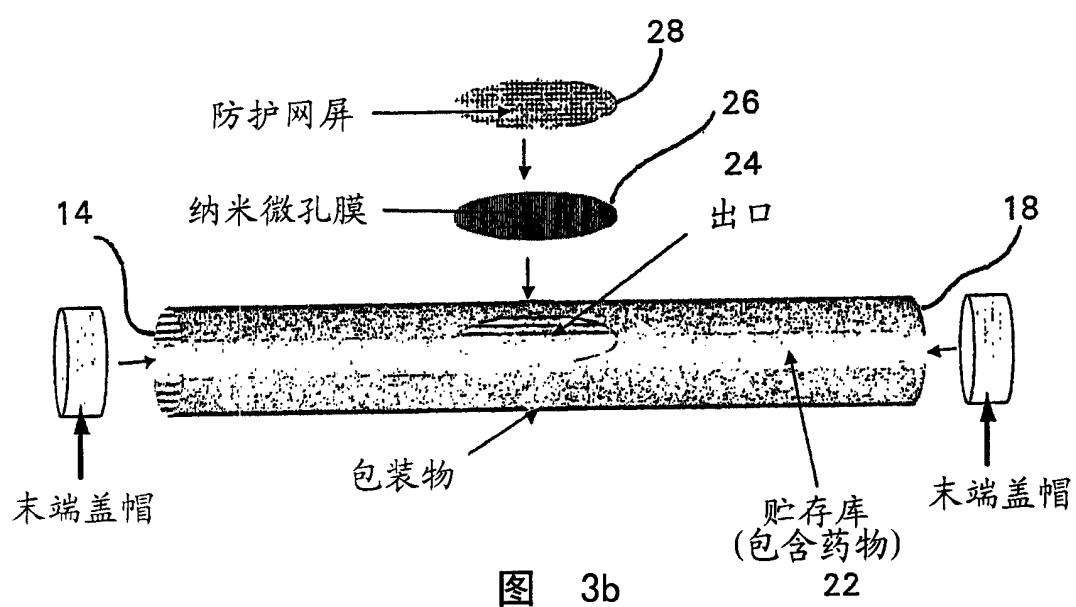
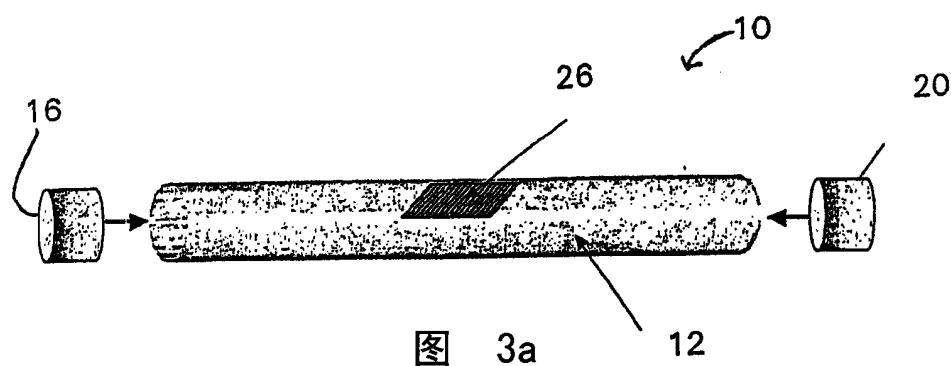


图 2



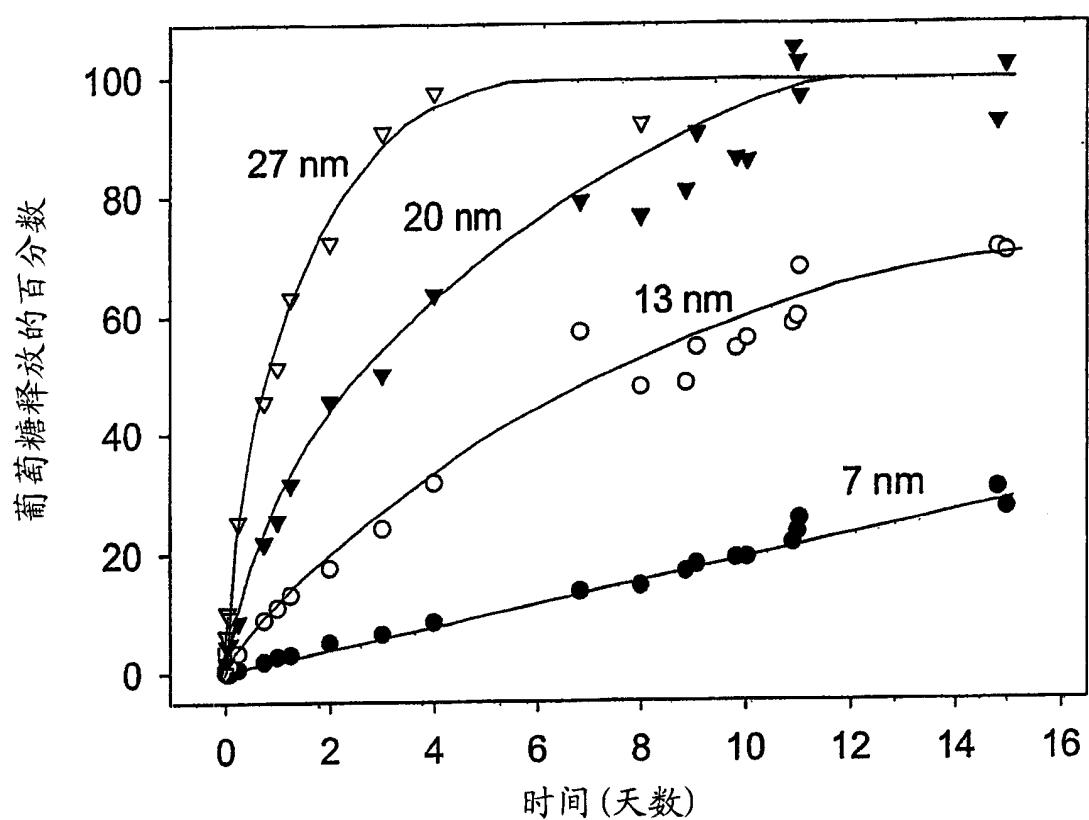


图 4

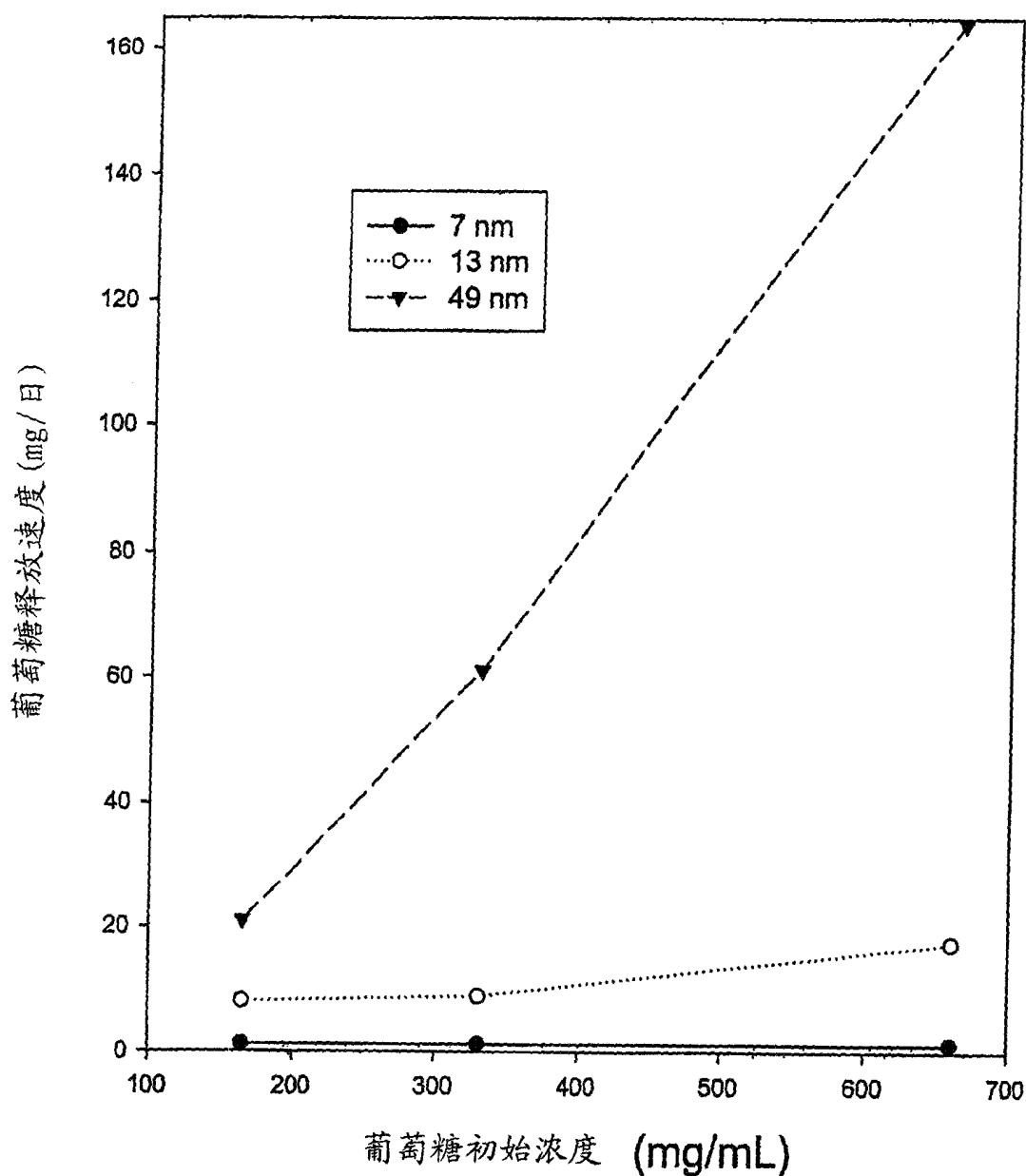


图 5

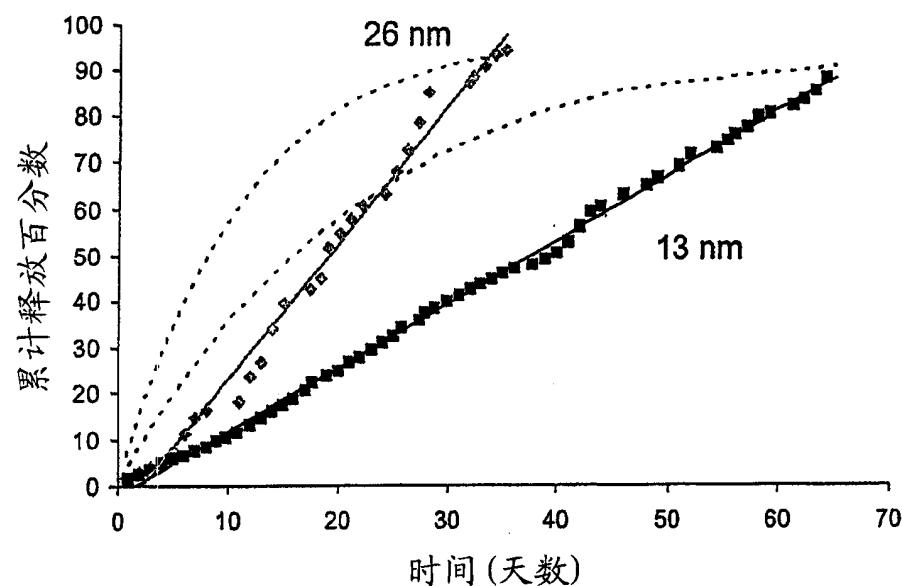


图 6

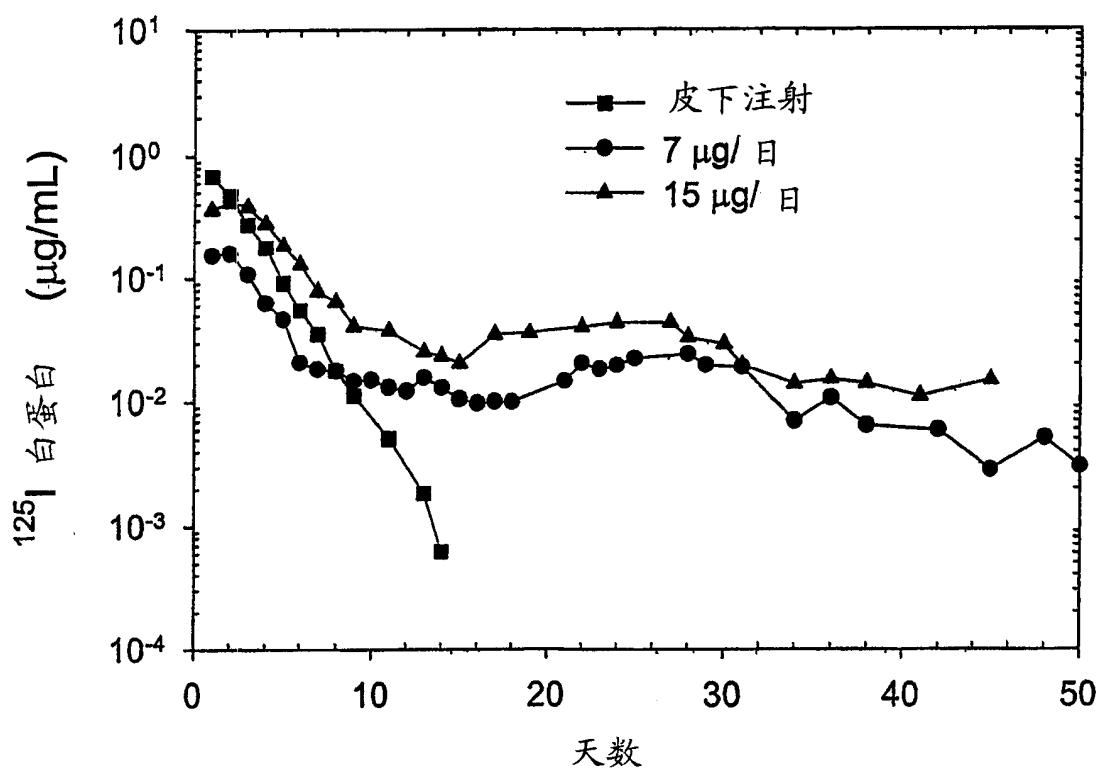


图 7

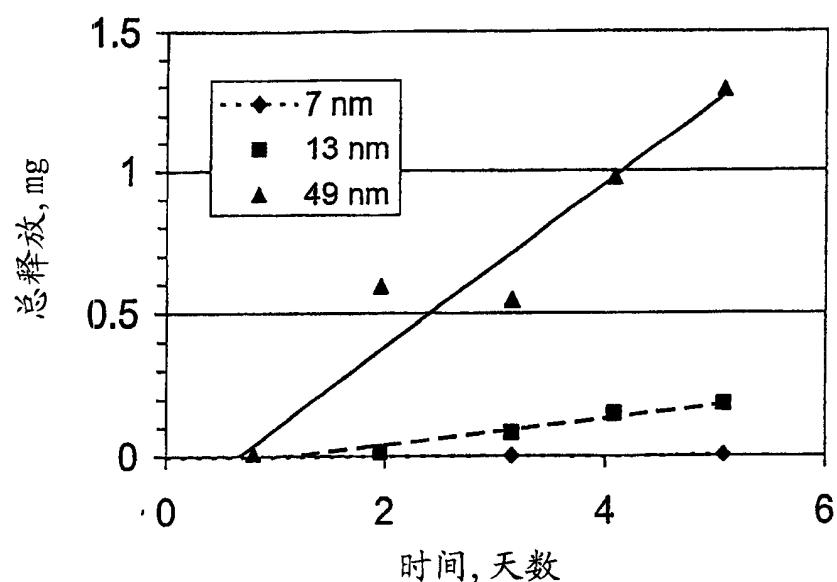


图 8

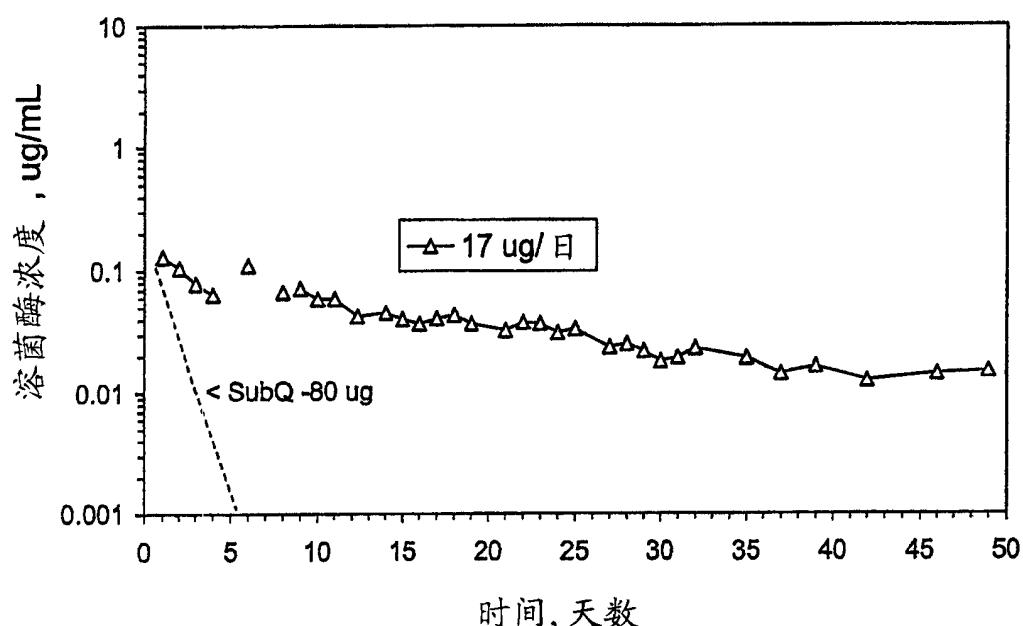


图 9